

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/058226 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/28,  
9/50, A23L 1/00, B05B 13/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011545

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Oktober 2003 (18.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 60 921.7 20. Dezember 2002 (20.12.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee,  
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ul-  
rich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt  
(DE). MEIER, Christian [DE/DE]; Kolbweg 35, 64297  
Darmstadt (DE). ROTH, Erna [DE/DE]; Eberstädter  
Kirchstrasse 5, 64297 Darmstadt (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: METHODS FOR COATING SUBSTRATES FOR PHARMACEUTICAL USES WITH A MIXTURE OF TWO FILM-  
FORMING COATING AGENTS(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM ÜBERZIEHEN VON SUBSTRATEN FÜR PHARMAZEUTISCHE ANWENDUNGEN  
MIT EINEM GEMISCH AUS ZWEI FILMBILDENDEN ÜBERZUGSMITTELN(57) Abstract: The invention relates to methods for producing pharmaceuticals or parts of pharmaceuticals or food supplements  
or parts thereof, by coating substrates with a mixture of two film-forming coating agents that can contain other pharmaceutically  
standard additives, especially softeners and/or a pharmaceutical active ingredient.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder  
Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon, durch Überziehen von Substraten mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Über-  
zugsmitteln, die weitere pharmazeutisch übliche Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirk-  
stoff enthalten können.

WO 2004/058226 A1

## **Verfahren zum Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln.

### **Stand der Technik**

Abletshauser C.B., beschreibt in „*Film coating of pellets with insoluble polymers obtained in situ crosslinking in fluidized bed*“ in *Journal of Controlled Release* 27 (1993), S. 149 – 156, ein Verfahren, bei dem ein filmbildendes Polymer, Natrium-Alginat, in wäßriger Lösung und ein Vernetzungsmittel, z. B. eine  $\text{CaCl}_2$ -Lösung oder ein (Meth)acrylat-Copolymer mit tertiären Aminogruppen-Resten (EUDRAGIT E®), gleichzeitig aus zwei getrennten Spraydüsen auf wirkstoffhaltige Pellets aufgesprüht werden. Der Filmauftrag kann z. B. in einem Wirbelschichtgerät mit zwei darin installierten Sprühdüsen erfolgen.

Das Verfahren ist gegenüber einem sequentiellen Auftrag beider Komponenten im Ergebnis annähernd gleichwertig, erbringt jedoch den Vorteil der Zeitersparnis.

WO 00/05307 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen bestehend aus (a) 35 - 98 Gew.-% eines Copolymers, bestehend aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren, die funktionelle tertiäre Ammoniumgruppen aufweisen und (b)

1 - 50 Gew.-% eines Weichmachers sowie 1 - 15 Gew.-%, eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 wobei die Komponenten (a), (b) und (c) mit oder ohne Zusatz von Wasser und gegebenenfalls unter Zusatz eines pharmazeutischen Wirkstoffs und weiterer üblicher Zuschlagstoffe miteinander vermengt werden und das Überzugs- und Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen hergestellt wird, wobei das Copolymer (a) in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 - 40 µm eingebracht wird.

EP-A 0 848 960 beschreibt ein Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus (a1) 55 - 99,9 Gew.-% eines (Meth)acrylatcopolymer aus strukturellen und funktionellen Monomeren, wobei die funktionellen Monomeren tertiäre oder quaternäre Aminogruppen aufweisen, (a2) 0,1 - 45 Gew.-% eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren und (b) 25 - 80 Gew.-%, bezogen auf die Summe von (a1) und (a2), eines Weichmachers. Die Herstellung eines transdermalen Therapiesystems kann erfolgen, indem ein pharmazeutischer Wirkstoff durch Beschichtung oder durch Sprühen oder Bestreichen von Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Schmelzen eines Haft- und Bindemittels und anschließendes Trocknen bzw. Abkühlen eingearbeitet wird

US 6,368,629 beschreibt pH-abhängige Colonfreigabesysteme, die einen Kern, einen inneren Polymerüberzug, z. B. eine Mischung aus EUDRAGIT® E und EUDRAGIT® RS aufweisen und außen von einem Polymer mit anionischen Gruppen umhüllt sind, z. B. einem EUDRAGIT® L.

## Aufgabe und Lösung

Mittels der in EP-A 0 848 960 beschriebenen Mischung zweier (Meth)acrylat-Copolymere lassen sich transdermale Therapiesysteme mit vorteilhaften Eigenschaften bezüglich der Wirkstofffreigabe herstellen. Es wäre wünschenswert, dieses Freigabesystem auch auf Überzugsmittel für pharmazeutische Substrate, wie z. B. wirkstoffhaltige Tablettenkerne, übertragen zu können.

Dies ist im Prinzip problemlos möglich, wenn man organische Lösungen beider Bestandteile mischt und damit Sprühaufträge ausführt. Der Nachteil dieser Vorgehensweise liegt in der Verwendung organischer Lösemittel, die bekanntermaßen Probleme in der Arbeitssicherheit und im Umweltschutz mit sich bringen.

Wählt man anstelle von organischen Lösungen wäßrige Dispersionen der (Meth)acrylat-Copolymere als Ausgangsbasis, ergibt sich die Schwierigkeit, daß sich Mischungen beider (Meth)acrylat-Copolymere unverträglich verhalten und sich nur kurzzeitig sprühfähig bleiben. Dies bedeutet, daß sich gemischte Dispersionen bereits nach kurzer Zeit instabil werden, zur Verklumpung oder Koagulation neigen. Da bereits geringe Aggregatbildung zu einer Verstopfung von Sprühdüsen führen, sind solche Mischung derzeit nicht in akzeptabler Weise technisch einsetzbar.

Die erwähnte Aggregatbildung kann in wäßrigen Systemen zwar vermieden werden, indem vergleichsweise hohe Mengen, 10 Gew.-% oder mehr, an nicht-

ionischen Emulgatoren zugesetzt werden. Dies ist jedoch problematisch, da man bei pharmazeutischen Anwendungen stets bestrebt ist, den Einsatz von Emulgatoren gering zu halten. Das Vorhandensein hoher Mengen dieser Stoffe führt häufig zu Problemen bei der Langzeitstabilität der hergestellten Arzneiformen. So können in Zuge der Lagerung unerwünschte Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff auftreten. Auch können Entmischungserscheinungen in den Polymerüberzügen vorkommen. Beides ist unerwünscht und für Pharmazeutika natürlich inakzeptabel.

Es wurde daher als Aufgabe gesehen (Meth)acrylat-Copolymer-Mischungen, wie Sie in der EP-A 0 848 960 für transdermale Systeme beschrieben sind, auch für wässrige Sprühauftragssysteme verfügbar zu machen. Dabei soll der Einsatz von nicht-ionischen Emulgatoren entweder völlig vermeidbar sein oder nur in geringen Mengen stattfinden. Die erhaltenen Überzüge sollen von einwandfreier Qualität, nicht klebrig und langzeitstabil sein.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln, die weitere pharmazeutisch übliche Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten können

wobei das erste filmbildende Überzugsmittel

ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest ist,

und das zweite filmbildende Überzugsmittel ein Polymer mit anionischen Gruppen ist,

mit der Maßgabe, daß die filmbildenden Überzugsmittel bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht ionischen Emulgators enthalten,

dadurch gekennzeichnet, daß

die filmbildenden Überzugsmittel zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Lösungen oder Dispersionen vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühhvorrichtungen, die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert vernebeln und deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen des Wassers einen Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform das Nahrungsergänzungsmittel oder deren Teile erhalten werden.

Durch das erfindungsgemäße simultane Versprühen der ansonsten miteinander unverträglichen Komponenten und deren Vermischung im Sprühstrahl ist es

möglich die Polymermischung im Sprühauftrag anzuwenden. Ein weiterer Vorteil dieser Verfahrensweise besteht unter anderem darin, daß Zusatzstoffe wie Weichmacher oder nicht-ionische Emulgatoren mengenmäßig gering gehalten oder ganz vermieden werden können.

## **Ausführung der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon durch Überziehen von Substraten mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln, die weitere pharmazeutisch übliche Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten können,

wobei das erste filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest ist,

und das zweite filmbildende Überzugsmittel ein Polymer mit anionischen Gruppen ist,

mit der Maßgabe, daß die filmbildenden Überzugsmittel bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht-ionischen Emulgators enthalten,

dadurch gekennzeichnet, daß

die filmbildenden Überzugsmittel zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Dispersionen vorliegen und

durch Sprühaufrag mittels einer oder mehrerer Sprühhvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen des Wassers einen Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform das Nahrungsergänzungsmittel oder deren Teile erhalten werden.

#### Die filmbildenden Überzugsmittel

Die filmbildenden Überzugsmittel liegen in Form von Lösungen oder versprühbaren Dispersionen vor. Beide Überzugsmittel können jeweils in der einen oder anderen Form vorliegen. Die Dispersionen können z. B. einen Feststoffgehalt von 10 bis 60, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-% (Meth)acrylat-Copolymer enthalten. Im Wasser fein verteilt liegen die (Meth)acrylat-Copolymere in Form von Teilchen mit Teilchengrößen im Bereich von z. B. 5 nm bis 30 µm, bevorzugt 10 nm bis 500 nm vor. Die Dispersionen sind für sich jeweils stabil. Bei Wasserentzug durch Trocknung nach dem Sprühen, vereinen sich die Teilchen und ergeben durchgehende (Meth)acrylat-Copolymer-Überzüge auf dem jeweiligen Substrat.

Desweiteren können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten sein, jedoch mit der Maßgabe, daß die filmbildenden Überzugsmittel bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines



Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht-ionischen Emulgators enthalten.

Die filmbildenden Überzugsmittel (Dispersionen) enthalten, in Summe, bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht-ionischen Emulgators.

#### Das erste filmbildende Überzugsmittel

Das (Meth)acrylat-Copolymer setzt sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest zusammen.

Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Aminogruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt.

Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat, (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Der Gehalt der Monomere mit tertiären Aminogruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 20 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteile der C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder

Methacrylsäure beträgt 70 - 30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein geeignetes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes handelsübliches (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen ist z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut (EUDRAGIT® E100).

Das (Meth)acrylat-Copolymere kann in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten werden. Es kann vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in geeignete Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die mittlere Teilchengröße der Pulver kann wie folgt bestimmt werden:

- Durch Luftstrahlsiebung zur einfachen Aufteilung des Mahlproduktes in wenige Fraktionen. Diese Methode ist in diesem Meßbereich etwas ungenauer als die Alternativen.

- Eine weitere gut geeignete Meßmethode ist die Laserbeugung zur Bestimmung der Korngrößenverteilung. Handelsübliche Geräte erlauben die Messung in Luft (Fa. Malvern S3.01 Partikelsizer) oder bevorzugt in flüssigen Medien (Fa. LOT, Galai CIS 1). Voraussetzung für die Messung in Flüssigkeiten ist, das sich das Polymer darin nicht löst oder die Teilchen auf eine andere Weise während der Messung verändern. Ein geeignetes Medium ist z. B. eine stark verdünnte (ca. 0,02%ige) wäßrige Polysorbat 80 Lösung.
- Mindestens 70, bevorzugt 90 % der Teilchen bezogen auf die Masse (Masseverteilung) können bevorzugt im Größenbereich von 1 - 40 µm liegen.

Bevorzugt sind (Meth)acrylat-Copolymere mit einem mittleren Teilchendurchmesser muß im Bereich zwischen 1 und 40, bevorzugt zwischen 5 und 35, insbesondere zwischen 10 und 20 µm liegen. (Typ EUDRAGIT® EPO).

#### Das zweite filmbildende Überzugsmittel

Das zweite filmbildende Überzugsmittel ist ein Polymer mit anionischen Gruppen und kann ein Cellulosederivat, z. B. Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimelitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), ein Polyvinylacetatderivat, z. B. Polyvinylacetatphthalat, (PVAP) oder ein (Meth)acrylat-Copolymer sein.

Das zweite filmbildende Überzugsmittel ist bevorzugt ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und enthält 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest

Das (Meth)acrylat-Copolymere besteht zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat oder Hydroxyethylacrylat enthalten sein.

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

EUDRAGIT® L100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30-55 ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L 100-55.

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

EUDRAGIT® FS ist ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® FS 30 D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® FS.

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden. Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum

Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die filmbildenden Polymere liegen jeweils als Lösung oder wässriges disperses System vor, das eine Filmbildung unter den üblichen Bedingungen pharmazeutischer Überzugsverfahren erlaubt.

Weitere handelsübliche anionische Polymere:

Celluloseglycolat (Duodcell®)

Celluloseacetatphthalat (CAP, Cellulosi acetate, PhEur, Cellulose acetate phthalate, NF, Aquateric®)

Celluloseacetatsuccinat (CAS)

Celluloseacetattrimeliate (CAT)

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, HP 50, HP 55)

Polyvinylacetatphthalat (PVAP)

Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (PVAc, Kollidon® VA64)

### Substrate

Die Substrate für pharmazeutische Anwendungen können Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Granulate, Tabletten, Pellets oder Kapseln sein.

Diese können von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form sein.

Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm. Kapseln bestehen z. B. aus Gelatine, Stärke oder Cellulosederivaten.

Die Substrate können eine biologisch aktive Substanz (Wirkstoff) bis zu 95 % sowie weitere pharmazeutische Hilfsstoffe bis zu 99,9 Gew.-% enthalten.

Übliche Herstellungsverfahren sind direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln.

Neben dem Wirkstoff können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten sein, wie z. B. Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

#### Sprühvorrichtung

Als Sprühvorrichtung können solche mit zwei oder mehreren Zweistoffdüsen oder eine oder mehreren Dreistoffdüsen eingesetzt bzw. verwendet werden.

Bei einer Zweistoffdüse oder einer Dreistoffdüse ist jeweils eine der Düsenöffnungen für Druckluft zur Zerstäubung der gleichzeitig versprühten Flüssigkeit belegt. Die weitere bzw. die beiden weiteren Sprühdüsen dienen zum Ausstoß des jeweiligen filmbildenden Überzugsmittels. Zur Ausführung des Verfahrens benötigt man daher entweder zumindest zwei Zweistoffdüsen, wobei je eine das erste filmbildende Überzugsmittel und die Flüssigkeit mit der weiteren Substanz versprüht oder eine Dreistoffdüse, die beide gleichzeitig versprüht.

Die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten lassen sich unabhängig voneinander durch die Einstellung von Parametern wie z. B. der

Pumpenleistungen bzw. den Sprühdruck und/oder die Luftfördermengen beeinflussen. Im Prinzip können die Einstellungen der Sprühvorrichtungen manuell, während des Sprühvorgangs vorgenommen werden. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist es bevorzugt die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten beeinflussenden Parameter mittels festgelegter Programme z. B. auf elektronischem Wege zu steuern bzw. zu regeln.

Beispiele für handelsübliche Sprühvorrichtungen sind z. B. die Sprühpistole Pilot SIL XII, (Zweifach-Zweistoffdüse; Hersteller Fa. Walther, Wuppertal, Deutschland), das Modell „Concentric Dual-Feed Nozzle“ (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. ShinEtsu, Japan) oder Modell 946-S15 (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. Düsen Schlick GmbH, D-96253 Untersiemau, Deutschland).

#### Sprühauftrag

Der Sprühauftrag erfolgt mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen.

Die beiden filmbildenden Überzugsmittel liegen zunächst voneinander getrennt als versprühbare Dispersionen vor und werden gleichzeitig so versprüht, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Versprühen vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen des enthaltenen Wassers einen gleichmäßigen Filmüberzug ausbilden.

Die Zuführung der Sprühlösungen zu den Düsen erfolgt durch Schläuche mittels Pumpen, die geringe Scherkräfte erzeugen. Bevorzugt sind Schlauchpumpen.



Um eine gute Mischung zu gewährleisten erfolgt das simultane Versprühen bevorzugt bei einem jeweiligen Sprühdruck im Bereich von 0,8 bis 1,5 bar.

Die filmbildenden Überzugsmittel werden bevorzugt in einem Mischungsverhältnis von 9 zu 1 bis 1 zu 9 bezogen auf die Gesamtpolymermasse des Filmüberzugs eingesetzt.

Der Sprühauftrag kann z. B. in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgen.

Der Sprühauftrag kann mittels von Hand geführter Sprühvorrichtungen erfolgen. Bessere und reproduzierbarere Resultate werden jedoch meist mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erzielt, so daß diese bevorzugt sind.

#### Gerätschaften

Besonders bevorzugt zur Ausführung des Verfahrens sind Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgeräte oder Sprühsichter, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere, insbesondere fest installierte, Dreistoffdüsen.

#### Überzogene Arzneiform oder überzogenes Nahrungsergänzungsmittel

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens sind insbesondere überzogene Arzneiformen oder Teile von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon, herstellbar bzw. erhältlich. Die versprühten Einzelportionen werden dabei während des Sprühauftrags in Bruchteilen von Sekunden miteinander vermischt und bilden durch das praktisch gleichzeitige einhergehende Abdampfen des Wassers eine Polymermatrix auf der

Oberfläche der Substrate. Die erhaltene molekulare Matrixstruktur dürfte daher von einer Matrixstruktur, die entsteht wenn beide filmbildende Überzugsmitteln bereits vor dem Versprühen in einer Polymerdispersion enthalten ist, verschieden sein. Trotz dieses Unterschieds werden bei der Qualität des Überzugs, z. B. Glanz oder Gleichmäßigkeit, keine Beeinträchtigungen im Vergleich zu konventionellen Verfahren festgestellt, sondern neue, von den Ausgangspolymeren unterschiedliche Eigenschaften erhalten. Überraschend ist, dass pH-unabhängig freisetzen Retardarzneiformen erhalten werden, die partiell sigmoidale Freigabepprofile aufweisen.

Die aufgetragene Polymermenge hängt von Form und Größe des Substrates ab. Grundsätzlich ist ein vollständiger Überzug für eine verlässliche Freigabesteuerung nötig. Diese Polymermengemenge liegt bei Tabletten oberhalb 1 Gew.-% und bei Granulaten, Pulvern oder Pellets oberhalb 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das unüberzogene Substrat.

Der den Sprühnebel erzeugende Luftdruck liegt zwischen 0,5 und 3 bar, bevorzugt zwischen 1 und 2 bar. Nur in seltenen Fällen einer gegenüber Wasser deutlich erhöhten Viskosität einer oder beider Sprühflüssigkeiten kann es erforderlich sein den Sprühdruck weiter zu erhöhen.

Die Sprühgeschwindigkeit der beiden Einzelkomponenten kann unterschiedlich sein und hängt stark von der Chargengröße, der individuellen Rezeptur und der durch den Luftdurchsatz bestimmten Trockenkapazität des verwendeten Gerätes ab. In der Regel liegt die Summe der Sprühgeschwindigkeiten der beiden Flüssigkeiten bei 1 bis 15 g/kg Kerne x min, bevorzugt bei 5 bis 10 g/kg Kerne x min).

Die während des Sprühens einzuhaltende Produkttemperatur hängt von der Rezeptur der verwendeten Einzelkomponenten ab und den dadurch bestimmten Eigenschaften des Filmbildners. Als Richtwerte gelten 15 bis 50°C, bevorzugt 20 bis 40°C, besonders bevorzugt 25 bis 35°C.

Gegebenenfalls kann auch eine schnell freisetzende Initialdosis aufgetragen werden. Der Wirkstoff ist dabei eingebettet in ein wasserlösliches Bindemittel.

Die Arzneiform kann einen Wirkstoff aus der Klasse Analgetika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer, Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna), Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren, Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika, Nukleinsäuren, Proteine oder Peptide enthalten.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind in Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

#### Biologisch aktive Substanzen:

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.

2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe oder biologisch aktiver Substanzen, die vorzugsweise in retardierter Form verabreicht werden können.

Diese pharmazeutisch aktiven Substanzen können einer oder mehrerer Wirkstoffklassen angehören, wie ACE-Hemmer, Adrenergika, Adrenocortikosteroide, Aknetherapeutika, Aldose-Reduktase-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten, Alpha-Glucosidasehemmer, Alpha 1- Antagonisten, Mittel gegen Alkoholabusus, Aminosäuren, Amöbizide, Anabolika, Analeptika, Anaesthetika-Zusätze, Anaesthetika (nicht inhalativ), Anaesthetika (lokal), Analgetika, Androgene, Anginatherapeutika, Antagonisten, Antiallergika, Antiallergika wie PDE-Hemmer, Antiallergika zur Asthmabehandlung, Weitere Antiallergika (z.B. Leukotrienantagonisten, Antianämika, Antiandrogene, Antianxiolytika, Antiarthritika, Antiarrhythmika, Antiatheriosklerotika, Antibiotika, Anticholinergika, Anticonvulsiva, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika, Antidiuretika, Antidots, Antiemetika, Antiepileptika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antihelminthika, Antihistaminika, Antihypotensiva, Antihypertensiva, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantien, Antimykotika, Antiöstrogene, Antiöstrogene (Nicht-Steroide), Antiparkinson-Mittel, Antiphlogistika, Antiproliferative Wirkstoffe, Antiprotozoen Wirkstoffe,

Antirheumatika, Antischistosomizide, Antispasmodika, Antithrombotika, Antitussiva, Appetitzügler, Arteriosklerosemittel, Bakteriostatika, Betablocker, Betarezeptorenblocker, Bronchodilatoren, Carboanhydrase-Hemmer, Chemotherapeutika, Choleretika, Cholinergika, Cholinergische Agonisten, Cholinesterase-Hemmer, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa, Diuretika, Ektoparasitizide, Emetika, Enzyme, Enzym-Hemmer, Enzyminhibitoren, Wirkstoffe gegen Erbrechen, Fibrinolytika, Fungistatika, Gichtmittel, Glaukomtherapeutika, Glucocorticoide, Glucocortikosteroide, Hämostatika, Herzglykoside, Histamin H<sub>2</sub>-Antagonisten, Hormone und deren Hemmstoffe, Immuntherapeutika, Kardiotonika, Kokkidostatika, Laxantien, Lipidsenker, Magen-Darmtherapeutika, Malariatherapeutika, Migränemittel, Mikrobiozide, Morbus Crohn, Metastasenhemmer, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Motilitätssteigernde Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Neuroleptika, Wirkstoffe zur Behandlung der Oestrogene, Osteoporose, Otologika, Parkinsonmittel, Phytopharmaka, Protonenpumpenhemmer, Prostaglandine, Wirkstoffe zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, Wirkstoffe zur Behandlung des Pruritus, Psoriasis Wirkstoffe, Psychopharmaka, Radikalfänger, Renin-Antagonisten, Schilddrüsentherapeutika, Wirkstoffe zur Behandlung von Seborrhoe, Wirkstoffe gegen Seekrankheit, Spasmolytika, alpha- und beta-Sympatomimetika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tranquilizer, Ulkustherapeutika, Weitere Ulkustherapeutika, Mittel zur Behandlung der Urolithiasis, Virustatika, Virustatika, Vitamine, Zytokine, Wirkstoffe für die Kombinationstherapie mit Zytostatika, Zytostatika.

Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Acetylsalicylsäure, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, Adenosylmethionin, Adrenalin und Adrenalinderivate, Alemtuzumab, Allopurinol, Almotriptan, Alosetron, Alprostadil, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Amoxicillin, 5-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Anastrozol, Androgen und

Androgenderivate, Atenolol, Atorvastatin, Azathioprin, Azelainsäure, Barbitursäurederivate, Balsalazid, Beclomethason, Benzodiazepine, Betahistin, Bezafibrat, Bicalutamid, Bimatoprost, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin, Bupropion, Butizin, Calciumantagonisten, Calciumsalze, Candesartan, Capecitabin, Captopril, Carbamazepin, Caspofungin, Cefadroxil, Cefalosporine, Cefditoren, Cefprozil, Celecoxib, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ciclosporin, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Codein, Coffein, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cotrimoxazol, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desipramin, Desogestrel, Desonid, Disoproxil, Diazepam und Diazepamderivate, Dihydralazin, Diltiazem, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipyrarnoi, Domperidon und Domperidanderivate, Donepezil, Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Diclofenac, Divalproex, Drospirenon, Econazol, Emtricitabin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Eprosartan, Esomeprazol, Estrogen und Estrogenderivate, Ethenzamid, Ethinöstradiol, Etofenamat, Etofibrat, Etofyllin, Etonorgestrel, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Fexofenadin, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Flupirtin, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Frovatriptan, Furosemid, Fusidinsäure, Galantamin, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Gestagen und Gestagenderivate, Ginkgo, Glibenclamid, Glucagon, Glucitol und Glucitolclerivate, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glykosidantibiotika, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Gyrasehemmer, Halofantrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Herzglykoside, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Hydroxyomeprazol, Hydroxyzin, Ibuprofen, Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin,

Interferone, Irinotecan, Isoconazol, Isoprenalin, Itraconazol, Ivabradine, Jod und Jodderivate, Johanniskraut, Kaliumsalze, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Letrozol, Levodopa, Levomethadon, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepramin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Magnesiumsalze, Makrolidantibiotika, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methadon, Methotrexat, Methylnaloxon, Methylnaltrexone, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Modafinil, Moexipril, Morphinane, Morphin und Morphinderivate, Mutterkornalkaloide, Nalbuphin, Naloxon, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, neramexan, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nesiritid, Nisoldipin, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Orlistat, Oseltamivir, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Peginterferon, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Peptidantibiotika, Perindopril, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Phenytoin, Phenothiazine, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Ranolazine, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Riluzole, Risedronat, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Rosiglitazon, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rosuvastatin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salicylate, Salmeterol, Schilddrüsenhormone, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Sildenafil, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol,

Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam, Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Tadalafil, Taliolol, Talsaclidin, Tamoxifen, Tazaroten, Tegaserod, Temazepam, Teniposid, Tenofovir, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Testosteron und Testosteronderivate, Tetracycline, Tetrazolin, Theobromin, Theophyllin, Theophyllinderivate, Trypsine, Thiamazol, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propionsaurederivate, Ticlopidin, Tilidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiropramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topiramat, Topotecan, Torasemid, , Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Trapidil, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimetazidine, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin , Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin Ursodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valdecoxib, Valganciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vardenafil, Vecuroniumchlorid, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Warfarin, Xantinolnicotinat, Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zanamivir, Zidovudin, Ziprasidon, Zoledronsäure, Zolmitriptan, Zolpidem, Zoplicon, Zotepin und dergleichen.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.



Bevorzugt handelt es sich um eine multipartikuläre Arzneiformen z. B. in Form von Kapseln, Sachets, Trockensäften oder zerfallenden Tabletten.

#### Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Die filmbildenden Überzugsmittel sollen bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht ionischen Emulgators enthalten.

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Propylenglykol, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Übliche Einsatzmengen liegen zwischen 1 und 20, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

#### Emulgatoren

Sofern Emulgatoren in den Überzugsmitteln enthalten sind, sollen sie toxikologisch unbedenklich sein. Für Pharmazeutika werden im Prinzip nichtionische Emulgatoren bevorzugt.

Geeignete Emulgatorklassen sind ethoxylierte Fettsäureester oder -ether, ethoxylierte Sorbitanether, ethoxylierte Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate

Geeignete Emulgatoren sind zum Beispiel Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylenmonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.-octylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat, Polyoxyethylensorbitester, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.-octylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether.

Trockenstellmittel (Antihafmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

### Trennmittel (Formtrennmittel)

Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Weitere Hilfsstoffe: Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

### Bevorzugte Wirkstoffe sind:

Morphin und dessen Derivate, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Lonazolac, Ibuprofen, Ketoprofen, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzepin,

Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Lithium, Nitrofurantoin, pflanzliche  
Trockenextrakt, Ascorbinsäure und Kalium  
und deren pharmazeutisch verwendete Salze.

## BEISPIELE

### Beispiel 1:

1.1 Herstellung der kationischen Sprühsuspension (erstes filmbildendes Überzugsmittel):

114,0 g EUDRAGIT® E PO (Copolymer aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, und Dimethylaminoethylmethacrylat in Verhältnis 25 : 25 : 50 mit einer mittleren Teilchengröße von 15 µm), 8,0 g Natriumlaurylsulfat, 17,1 g Dibutylsebacat, 693,2 g Wasser und Magnesiumstearat 34,2 g werden durch einfaches Rühren bei Raumtemperatur in eine Polyerdispersion überführt.

Herstellung der anionischen Sprühdispersion (zweites filmbildendes Überzugsmittel):

114,0 g Talkum werden in 836,0 g Wasser mit einem Homogenisator (Ultra Turrax) dispergiert und in 760,0 g EUDRAGIT® L 30 D-55 (Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure) eingerührt.

Mit Hilfe einer Dreistoffstoffdüse, z.B. Walther Pilot SIL XII, bei der die EUDRAGIT® E PO- Dispersion und die EUDRAGIT® L 30 D55-Dispersion (Suspension) getrennt zugeführt und unmittelbar nach dem Düsenausgang gemischt wird, kann in einem konventionellen Dragierkessel, bei einer Tablettenbetttemperatur von ca. 30- 45°C die oben beschriebene Rezeptur innerhalb von 170 min mit einem Sprühdruk von ca. 1,2 bar auf 3 kg Tabletten (Durchmesser 10 mm) zu einem homogenen Film versprüht werden. Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, und glänzende. Filme, die sich in Wasser nicht auflösen.

Beispiel 2:

Herstellung der kationischen Sprühsuspension (erstes filmbildendes Überzugsmittel):

114,0 g EUDRAGIT® E PO, 1,14 g Natriumlaurylsulfat, 17,1 g Dibutylsebacat, 651,8 g Wasser und Magnesiumstearat 34,2 g werden durch einfaches Rühren bei Raumtemperatur in eine Polymerdispersion überführt.

Herstellung der anionischen Sprühdispersion:

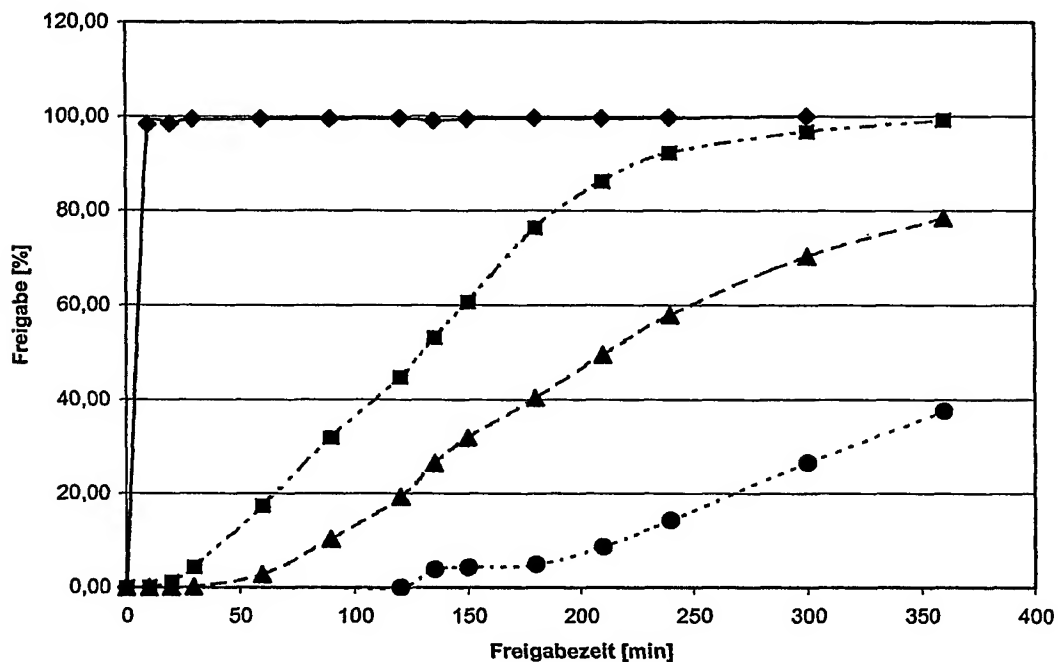
57,0 g Talkum und 17,1 g Triethylcitrat werden in 486,4 g Wasser mit einem Homogenisator (Ultra Turrax) dispergiert und in 380,0 g EUDRAGIT® L 30 D-55 eingeührt.

Mit Hilfe einer Dreistoffdüse, z.B. Walther Pilot SIL XII, bei der die EUDRAGIT® E PO- Dispersion und die EUDRAGIT® L 30 D55-Suspension getrennt zugeführt und unmittelbar nach dem Düsenausgang gemischt wird, kann in einem konventionellen Dragierkessel, bei einer Tablettenbetttemperatur von ca. 33- 41°C die oben beschriebene Rezeptur innerhalb von 117 min mit einem Sprühdruk von ca. 1,2 bar auf 3 kg Tabletten (Durchmesser 10 mm) zu einem homogenen Film versprüht werden. Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, und glänzende Filme, die sich in Wasser nicht auflösen

Beispiel 3 (Freigabeuntersuchungen von Tabletten aus Beispiel 1):

In einer Paddle- Apparatur mit 700 ml 0,1 N Salzsäure, 37°C und 100 U/min wird eine ca. 300 mg überzogene Chinidinsulfat- Tablette mit 5 % Wirkstoffgehalt gegeben und über 2 Stunden in diesem Medium die Wirkstofffreigabe nach 10, 20, 30, 60, 90 und 120 min über eine photometrische Absorption bei der Wellenlänge 250,0 nm getestet. Nach 120 min in 0,1N HCl

wird mit 200 ml 0,2 N  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  auf pH 6,8 eingestellt. Nun erfolgt die Freigabeuntersuchung ebenfalls über die photometrisch Bestimmung, bei der Wellenlänge 234 nm nach 135, 150, 180, 210, 240, 300 und 360 min. Anschließend wird homogenisiert und die gesamten Wirkstoffkonzentration auf diesen Wert als 100% -Wert normiert.

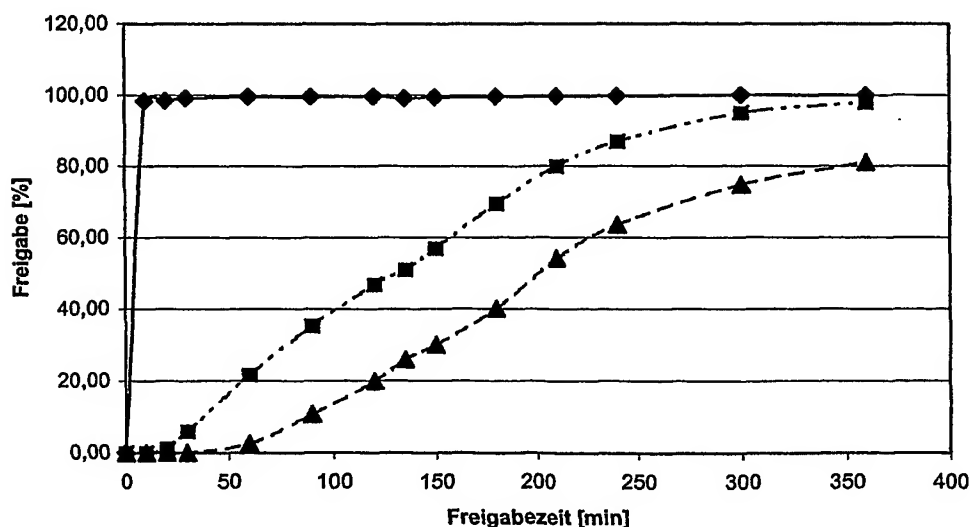


**Diagramm 1 :** Freigabe von Chinidinsulfat-tabletten,  
2 Stunden in 0,1 N HCl und 4 Stunden in pH 6,8  
Kurve mit Rauten: unüberzogenen Tabletten,  
Kurve mit Quadraten: 2,6 mg /  $\text{cm}^2$  Polymer aus EUDRAGIT® L 30 D-55 und 1,3 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO  
Kurve mit Dreiecken: 5,3 mg /  $\text{cm}^2$  Polymer aus EUDRAGIT L 30 D-55 und 2,6 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO

Kurve mit Kreisen: 8,0 mg / cm<sup>2</sup> Polymer aus EUDRAGIT® L  
30 D-55 und 4,0 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO

Beispiel 4 (Freigabeuntersuchungen von Tabletten aus Beispiel 2:

In einer Paddle- Apparatur mit 700 ml 0,1 N Salzsäure, 37°C und 100 U/min wird eine ca. 300 mg überzogene Chinidinsulfat- Tablette mit 5 % Wirkstoffgehalt gegeben und über 2 Stunden in diesem Medium die Wirkstofffreigabe nach 10, 20, 30, 60, 90 und 120 min über eine photometrische Absorption bei der Wellenlänge 250,0 nm getestet. Nach 120 min in 0,1N HCl wird mit 200 ml 0,2 N Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH 6,8 eingestellt. Nun erfolgt die Freigabeuntersuchung ebenfalls über die photometrisch Bestimmung, bei der Wellenlänge 234,0 nm nach 135, 150, 180, 210, 240, 300 und 360 min. Anschließend wird homogenisiert und die gesamten Wirkstoffkonzentration auf diesen Wert als 100% -Wert normiert.





**Diagramm 2 :**    **Freigabe von Chinidinsulfatabletten ,**  
2 Stunden in 0,1 N HCl und 4 Stunden in pH 6,8

Kurve mit Rauten: unüberzogenen Tabletten,  
Quadrat: 2,0 mg / cm<sup>2</sup> Polymer aus EUDRAGIT® L30 D-55  
und 2,0 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO  
Dreiecke: 4,0 mg / cm<sup>2</sup> Polymer aus EUDRAGIT® L 30 D-55  
und 4,0 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO

**Beispiel 5:**

Aus 114,0 g EUDRAGIT® E PO , 1,14g Natriumlaurylsulfat und 651,8 g Wasser wird durch Rühren bei Raumtemperatur eine filmbildende Dispersion hergestellt. (kationische Polymerdispersion).

Aus 17,1g Triethylcitrat, 57,0 g Talkum und 486,4 g Wasser wird bei Raumtemperatur mittels Homogenisator (Ultra Turrax) eine feinteilige Suspension hergestellt, in 380,0 g EUDRAGIT® L 30 D 55 eingetragen und durch einfaches Rühren vermischt (anionische Polymerdispersion).

Beide Flüssigkeiten werden über getrennte Schlauchpumpen den Düsenköpfen einer Mehrstoffdüse (, z.B. Walther Pilot SIL XII, zugeführt und zerstäubt, so dass sich die Nebel der Dispersionen unmittelbar nach dem Düsenausgang vermischen. Der Überzugsprozess wird auf 3 kg Placebotabletten (Durchmesser 10 mm) in einem konventionellen Dragierkessel (35 cm Durchmesser) unter Zuführung von Warmluft durchgeführt. Die Tablettenbetttemperatur wird bei ca. 33 - 41°C gehalten. Der Sprühdruck beider Köpfe wurde auf ca. 1,2 bar eingestellt. Der Sprühprozess dauerte ca. 117 min. Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, glänzend pigmentierte Filme, die sich in Wasser nicht auflösen.

Beispiel 6 (Vergleichsbeispiel):

Aus 114,0 g EUDRAGIT® E PO , 1,14g Natriumlaurylsulfat und 651,8 g Wasser wird durch Rühren bei Raumtemperatur eine filmbildende Dispersion hergestellt. (kationische Polymerdispersion).

Aus 17,1g Triethylcitrat, 57,0 g Talkum und 486,4 g Wasser wird bei Raumtemperatur mittels Homogenisator (Ultra Turrax) eine feinteilige Suspension hergestellt, in 380,0 g EUDRAGIT® L 30 D 55 eingetragen und durch einfaches Rühren vermischt (anionische Polymerdispersion).

Beide Suspensionen werden aus getrennte Gefäßen über Schlauchpumpen einer modifizierten Zweistoffsprühpistole NBA 1 (Firma Walther Trowal) so zugeführt, das die Vermischung der beiden Suspensionen innerhalb der Sprühpistole, also kurz vor der Sprühdüse erfolgt. Wegen Koagulatbildung in der Sprühpistole kann der Sprühauftrag nicht erfolgen.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln, die weitere pharmazeutisch übliche Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten können

wobei das erste filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest ist,

und das zweite filmbildende Überzugsmittel ein Polymer mit anionischen Gruppen ist,

mit der Maßgabe, daß die filmbildenden Überzugsmittel bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht ionischen Emulgators enthalten,

dadurch gekennzeichnet, daß

die filmbildenden Überzugsmittel zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Lösungen oder Dispersionen vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert vernebeln und deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen des Wassers einen Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform das Nahrungsergänzungsmittel oder deren Teile erhalten werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, mit einem wirkstoffhaltigen Bindemittel überzogene Kerne, Tabletten, Granulate, Pellets oder Kapseln sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das erste filmbildende Überzugsmittel ein Copolymer aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat ist.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das zweite filmbildende Überzugsmittel ein Polymer mit anionischen Gruppen ist, das ein Cellulosederivat, ein Polyvinylacetatderivat oder ein (Meth)acrylat-Copolymer ist.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die filmbildenden Überzugsmittel in einem Mischungsverhältnis von 9 zu 1 bis 1 zu 9 bezogen auf den Gesamtpolymeranteil des Filmüberzugs vorliegen.
6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Sprühvorrichtung zwei oder mehrere Zweistoffdüsen oder einer oder mehrere Dreistoffdüsen eingesetzt werden.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erfolgt.
9. Arzneiform, Teile von Arzneiformen, Nahrungsergänzungsmittel oder Teilen davon, herstellbar nach einem Verfahren nach oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.

10. Arzneiform oder Teile von Arzneiformen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff aus der Klasse Analgetika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholinergika, Corticoide (Interna), Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren, Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika, Nukleinsäuren, Proteine oder Peptide enthalten ist.
11. Arzneiform oder Teile von Arzneiformen nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um multipartikuläre Arzneiformen handelt.
12. Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgerät oder Sprühsichter, geeignet zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere Dreistoffdüsen
13. Verwendung einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/11545

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/28 A61K9/50 A23L1/00 B05B13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A23L B05B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/192285 A1 (MULYE NIRMAL) 19 December 2002 (2002-12-19) paragraph '0006! - paragraph '0008! paragraph '0037! - paragraph '0041! paragraph '0108! claims 1,8-11	1-13
X	US 6 368 629 B1 (WATANABE SHUNSUKE ET AL) 9 April 2002 (2002-04-09) cited in the application paragraph '0001! - paragraph '0033!; claims 1,6,11	1-13
X	DE 39 21 403 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 8 February 1990 (1990-02-08) page 150 page 152 page 155	12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 2004

Date of mailing of the international search report

03/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kardas-Llorens, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/11545

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 378 789 B1 (SEAMAN JR CHARLES E ET AL) 30 April 2002 (2002-04-30) column 1, line 48-50; claim 1	12
X	EP 1 240 826 A (WISSLER ERHARD) 18 September 2002 (2002-09-18) paragraph '0001!; claim 1	12
X	GB 1 576 075 A (UNION CARBIDE AUSTRALIA) 1 October 1980 (1980-10-01) Alle Zeichen claim 1	12
A	US 4 705 695 A (DREHER DIETER ET AL) 10 November 1987 (1987-11-10) claims 1,4,7; examples 1,4	1-13
X	WO 91 19486 A (KALMO ENTERPRISES INC) 26 December 1991 (1991-12-26) page 3, line 25 -page 4, line 4; claim 1; examples 35-47	1-13
X	EP 0 523 847 A (MCNEIL PPC INC) 20 January 1993 (1993-01-20) page 3, line 15 -page 6, line 14; claim 1	1-13
X	US 2001/055619 A1 (WEISBROD WOLFGANG ET AL) 27 December 2001 (2001-12-27) paragraphs '0004!,'0008!,'0033!,'0034!,'0073!,'0104!- '0166!; claims 1,5,6,11-13	1-13



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11545

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002192285 A1	19-12-2002	US 6475493 B1 AU 1249201 A BR 0013720 A CA 2383220 A1 EP 1207860 A1 JP 2003508422 T NZ 517465 A WO 0115668 A1	05-11-2002 26-03-2001 23-07-2002 08-03-2001 29-05-2002 04-03-2003 31-10-2003 08-03-2001
US 6368629 B1	09-04-2002	US 2002044975 A1 AT 226090 T AU 689250 B2 AU 2266895 A CA 2187741 A1 CN 1146158 A ,B DE 69528583 D1 DE 69528583 T2 EP 1252896 A2 EP 0759303 A1 ES 2188657 T3 WO 9528963 A1 RU 2155605 C2 TW 422701 B	18-04-2002 15-11-2002 26-03-1998 16-11-1995 02-11-1995 26-03-1997 21-11-2002 10-07-2003 30-10-2002 26-02-1997 01-07-2003 02-11-1995 10-09-2000 21-02-2001
DE 3921403 A	08-02-1990	HU 52965 A2 AT 400297 B AT 159989 A CH 678917 A5 DE 3921403 A1 FR 2633517 A1 GB 2220142 A ,B IT 1230167 B JP 2048521 A NL 8901655 A	28-09-1990 27-11-1995 15-04-1995 29-11-1991 08-02-1990 05-01-1990 04-01-1990 14-10-1991 19-02-1990 16-01-1990
US 6378789 B1	30-04-2002	AU 6811901 A CA 2410870 A1 EP 1286782 A2 JP 2003534899 T WO 0191910 A2	11-12-2001 06-12-2001 05-03-2003 25-11-2003 06-12-2001
EP 1240826 A	18-09-2002	EP 1240826 A2	18-09-2002
GB 1576075 A	01-10-1980	AU 509400 B2 AU 2413377 A DE 2716091 A1 JP 54090451 A NZ 183857 A	08-05-1980 12-10-1978 20-10-1977 18-07-1979 24-10-1980
US 4705695 A	10-11-1987	DE 3421860 A1 DE 3426587 A1 AT 60230 T CS 8503605 A2 DD 233940 A5 DE 3581428 D1 EP 0164669 A2 HU 39086 A2 HU 204188 B	02-01-1986 30-01-1986 15-02-1991 15-03-1988 19-03-1986 28-02-1991 18-12-1985 28-08-1986 30-12-1991

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11545

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4705695	A		JP 61001624 A	07-01-1986
WO 9119486	A	26-12-1991	AU 8219191 A	07-01-1992
			CA 2085342 A1	15-12-1991
			WO 9119486 A1	26-12-1991
EP 0523847	A	20-01-1993	CA 2068402 A1	15-12-1992
			DE 69210124 D1	30-05-1996
			DE 69210124 T2	02-10-1996
			EP 0523847 A1	20-01-1993
			ES 2089403 T3	01-10-1996
			US 5489436 A	06-02-1996
US 2001055619	A1	27-12-2001	DE 19809719 A1	09-09-1999
			AT 253900 T	15-11-2003
			BR 9901068 A	28-03-2000
			DE 59907676 D1	18-12-2003
			EP 0955041 A2	10-11-1999
			JP 11315017 A	16-11-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11545

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/28 A61K9/50 A23L1/00 B05B13/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A23L B05B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2002/192285 A1 (MULYE NIRMAL) 19. Dezember 2002 (2002-12-19) Absatz '0006! - Absatz '0008! Absatz '0037! - Absatz '0041! Absatz '0108! Ansprüche 1,8-11 ---	1-13
X	US 6 368 629 B1 (WATANABE SHUNSUKE ET AL) 9. April 2002 (2002-04-09) in der Anmeldung erwähnt Absatz '0001! - Absatz '0033!; Ansprüche 1,6,11 ---	1-13
X	DE 39 21 403 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 8. Februar 1990 (1990-02-08) Seite 150 Seite 152 Seite 155 ---	12
	---	
	---/---	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

26. Februar 2004

Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts

03/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kardas-Llorens, E

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/11545

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 378 789 B1 (SEAMAN JR CHARLES E ET AL) 30. April 2002 (2002-04-30) Spalte 1, Zeile 48-50; Anspruch 1	12
X	EP 1 240 826 A (WISSLER ERHARD) 18. September 2002 (2002-09-18) Absatz '0001!; Anspruch 1	12
X	GB 1 576 075 A (UNION CARBIDE AUSTRALIA) 1. Oktober 1980 (1980-10-01) Alle Zeichen Anspruch 1	12
A	US 4 705 695 A (DREHER DIETER ET AL) 10. November 1987 (1987-11-10) Ansprüche 1,4,7; Beispiele 1,4	1-13
X	WO 91 19486 A (KALMO ENTERPRISES INC) 26. Dezember 1991 (1991-12-26) Seite 3, Zeile 25 -Seite 4, Zeile 4; Anspruch 1; Beispiele 35-47	1-13
X	EP 0 523 847 A (MCNEIL PPC INC) 20. Januar 1993 (1993-01-20) Seite 3, Zeile 15 -Seite 6, Zeile 14; Anspruch 1	1-13
X	US 2001/055619 A1 (WEISBROD WOLFGANG ET AL) 27. Dezember 2001 (2001-12-27) Absätze '0004!,'0008!,'0033!,'0034!,'0073!,'0104!- '0166!; Ansprüche 1,5,6,11-13	1-13

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11545

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002192285 A1	19-12-2002	US 6475493 B1 AU 1249201 A BR 0013720 A CA 2383220 A1 EP 1207860 A1 JP 2003508422 T NZ 517465 A WO 0115668 A1	05-11-2002 26-03-2001 23-07-2002 08-03-2001 29-05-2002 04-03-2003 31-10-2003 08-03-2001
US 6368629 B1	09-04-2002	US 2002044975 A1 AT 226090 T AU 689250 B2 AU 2266895 A CA 2187741 A1 CN 1146158 A ,B DE 69528583 D1 DE 69528583 T2 EP 1252896 A2 EP 0759303 A1 ES 2188657 T3 WO 9528963 A1 RU 2155605 C2 TW 422701 B	18-04-2002 15-11-2002 26-03-1998 16-11-1995 02-11-1995 26-03-1997 21-11-2002 10-07-2003 30-10-2002 26-02-1997 01-07-2003 02-11-1995 10-09-2000 21-02-2001
DE 3921403 A	08-02-1990	HU 52965 A2 AT 400297 B AT 159989 A CH 678917 A5 DE 3921403 A1 FR 2633517 A1 GB 2220142 A ,B IT 1230167 B JP 2048521 A NL 8901655 A	28-09-1990 27-11-1995 15-04-1995 29-11-1991 08-02-1990 05-01-1990 04-01-1990 14-10-1991 19-02-1990 16-01-1990
US 6378789 B1	30-04-2002	AU 6811901 A CA 2410870 A1 EP 1286782 A2 JP 2003534899 T WO 0191910 A2	11-12-2001 06-12-2001 05-03-2003 25-11-2003 06-12-2001
EP 1240826 A	18-09-2002	EP 1240826 A2	18-09-2002
GB 1576075 A	01-10-1980	AU 509400 B2 AU 2413377 A DE 2716091 A1 JP 54090451 A NZ 183857 A	08-05-1980 12-10-1978 20-10-1977 18-07-1979 24-10-1980
US 4705695 A	10-11-1987	DE 3421860 A1 DE 3426587 A1 AT 60230 T CS 8503605 A2 DD 233940 A5 DE 3581428 D1 EP 0164669 A2 HU 39086 A2 HU 204188 B	02-01-1986 30-01-1986 15-02-1991 15-03-1988 19-03-1986 28-02-1991 18-12-1985 28-08-1986 30-12-1991

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11545

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4705695 A		JP 61001624 A	07-01-1986
WO 9119486 A	26-12-1991	AU 8219191 A	07-01-1992
		CA 2085342 A1	15-12-1991
		WO 9119486 A1	26-12-1991
EP 0523847 A	20-01-1993	CA 2068402 A1	15-12-1992
		DE 69210124 D1	30-05-1996
		DE 69210124 T2	02-10-1996
		EP 0523847 A1	20-01-1993
		ES 2089403 T3	01-10-1996
		US 5489436 A	06-02-1996
US 2001055619 A1	27-12-2001	DE 19809719 A1	09-09-1999
		AT 253900 T	15-11-2003
		BR 9901068 A	28-03-2000
		DE 59907676 D1	18-12-2003
		EP 0955041 A2	10-11-1999
		JP 11315017 A	16-11-1999